

Artículo de Opinión

Los editoriales representan la opinión de el/los autor/es, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

Marcapasos biológicos. ¿Alternativa potencial a los marcapasos electrónicos? Biological pacemakers. Potential alternative to electronic pacemakers?

Alejandra M. Yeves

Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC) "Dr. Horacio Cingolani". Buenos Aires. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 29 de Febrero de 2020

Aceptado después de revisión el

21 de Marzo de 2020

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Marcapasos biológicos.

Marcapasos electrónicos.

Células madre humanas pluripotentes.

Keywords:

Biological pacemaker.

Electronic pacemakers.

Human pluripotent stem cells.

La autora declara no tener
conflicto de intereses

Durante la vida de una persona de 70 años su corazón sano ha latido aproximadamente 3 mil millones de veces, debido a la notable capacidad de su **marcapaso endógeno** para producir impulsos eléctricos rítmicos y espontáneos.

El **nódulo sinoauricular (NSA)** es el marcapaso primario del corazón que controla la frecuencia cardíaca. Las células del NSA presentan un potencial diastólico rítmico para alcanzar el potencial de marcapasos. Los mecanismos involucrados en el potencial de marcapasos se han descrito como reloj de membrana y reloj de calcio. El reloj de membrana está en la membrana plasmática y depende de la corriente del marcapasos, o corriente rara (*I funny, If*), generada a través de los canales de sodio HCN4. La corriente hacia adentro provoca la despolarización diastólica y la posterior activación de las corrientes de los canales de calcio de tipo T y L. El reloj de membrana funciona en sincronía con el reloj de calcio impulsado internamente. En este segundo oscilador, la despolarización diastólica se ve facilitada por la liberación rítmica de calcio desde el retículo sarcoplásmico y la consiguiente despolarización por el intercambiador electrogénico de sodio-calcio (NCX). La corriente interna llevada por *If* y NCX actuando sinérgicamente es suficiente para despolarizar la membrana superficial al umbral de activación de los canales de calcio mencionados.

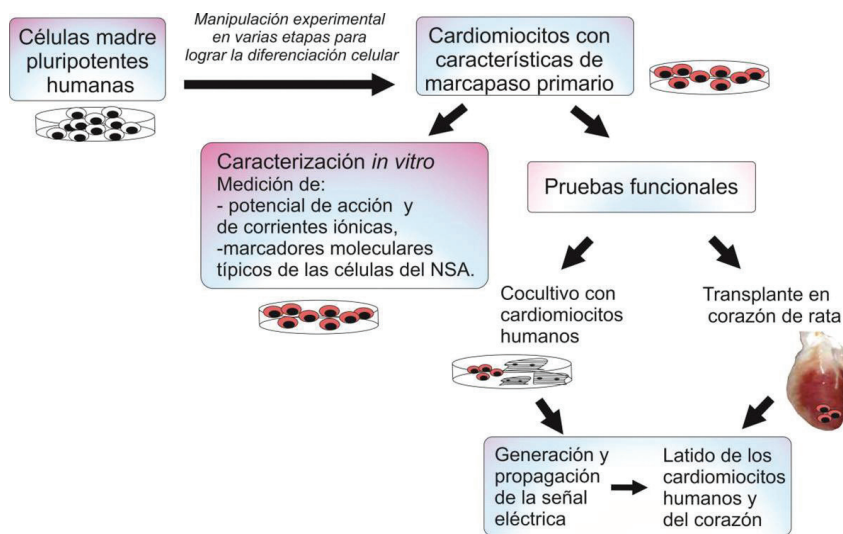
El NSA (nódulo sinoauricular), ubicado en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha, origina y envía los impulsos eléctricos a través del músculo auricular derecho e izquierdo para iniciar la contracción auricular, los que luego se entretrecen en el nodo auriculoventricular (AV). El retraso del nodo AV permite que las aurículas se contraigan y completen el llenado con sangre de los ventrículos aun relajados.

El **nodo auriculoventricular (NAV)** también es un marcapasos secundario que puede servir como respaldo (aunque a una velocidad mucho más lenta) en caso de falla primaria de NSA. Después del nodo AV, el impulso eléctrico continúa a lo largo del haz de His, la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos, y luego se propaga rápidamente a través de los ventrículos a través de una **red especializada de fibras de Purkinje**, que hacen contacto con los cardiomiocitos en funcionamiento. Las células de las diferentes áreas del sistema de conducción tienen proteínas especializadas para la comunicación con otras células y presentan canales iónicos característicos que generan diferentes perfiles de potencial de acción.

La falla de la función del NSA por envejecimiento o enfermedades congénitas produce una disminución de la frecuencia cardíaca y una insuficiente circulación sanguínea. Esta alteración es frecuentemente tratada mediante la implementación de un **marcapaso electrónico**. A pesar de su efectividad, estos dispositivos presentan numerosos inconvenientes, que incluyen: la carencia de respuesta a estímulos del sistema nervioso autónomo, riesgo de infecciones, generación de trombos, limitada vida útil de la batería y la incapacidad de adaptarse a los cambios anatómicos de tamaño del corazón en pacientes pediátricos.

El empleo de **marcapasos biológicos como potencial alternativa a los marcapasos electrónicos**, será necesariamente un área de interés a desarrollarse próximamente¹.

El objetivo de los **marcapasos biológicos** es generar una región ectópica de automaticidad en el corazón que pueda funcionar como un sustituto de la NSA. La terapia de marcapasos biológicos consiste en producir en el laboratorio células marcapaso in vitro, y trasplantarlas de manera de reemplazar las células del NSA disfuncionales.

**FIGURA.**

Representación esquemática que resume los pasos que se realizaron para la obtención y caracterización de las células madre humanas pluripotentes (CMP) diferenciadas a cardiomiocitos. Los resultados demuestran la capacidad de dichas células para funcionar como marcapaso biológico, ya que cuando se cultivaron junto con una línea celular de cardiomiocitos humanos generaron una actividad eléctrica espontánea que llevó a la contracción celular; mientras que en el modelo *in vivo*, luego de dos semanas del trasplante de dichas células a corazones de rata (con bloqueo farmacológico del NAV, ya que el corazón de la rata normalmente late a 300 latidos/min) se produjeron.

Las **células madre** son células indiferenciadas, es decir, con el potencial de convertirse en otro tipo de células del organismo, proceso denominado diferenciación, con la generación de células con características funcionales semejantes por ejemplo a las células marcapasos a partir de la manipulación experimental de **células madre humanas pluripotentes (CMP)**².

Luego de la manipulación *in vitro* de las CMP, estas células se diferencian a cardiomiocitos con características estructurales, perfiles iónicos y potenciales de acción típicos de las células NSA con capacidad para estimular eléctricamente al tejido hospedador mediante ensayos *in vitro*, es decir, cultivando estas células diferenciadas con una línea celular de cardiomiocitos humanos y además *in vivo*, mediante el trasplante dentro del ápex de corazones de ratas. Estos resultados demuestran el potencial terapéutico de las **células diferenciadas** a cardiomiocitos para funcionar como un marcapaso biológico como reemplazo alternativa a los dispositivos electrónicos convencionales.

En la *Figura* se muestra de manera resumida el procedimiento de obtención de las células madre y los resultados obtenidos.

Actualmente, persiste el gran interés por optimizar la tecnología vinculada al desarrollo de dispositivos electrónicos. Desde el año 1958 en que por primera vez fue implantado uno de estos dispositivos, los progresos han sido constantes, mejorando la longevidad de la batería, tamaño

del generador, y los algoritmos de software que detectan el ritmo intrínseco tanto en la aurícula como en el ventrículo y pueden controlar cualquier cámara a demanda a una frecuencia cardíaca inicial programable.

No obstante estos avances, el uso de los marcapasos biológicos resulta de sumo interés para evadir los inconvenientes de los dispositivos electrónicos.

Es difícil predecir cuánto tiempo tomará el desarrollo de los marcapasos biológicos para llegar a la clínica y tener entonces impacto sustancial en la medicina asistencial. Algunos de los inconvenientes que aún quedan por resolver es el tiempo prolongado que demanda la generación de estos marcapasos biológicos a partir de las células madre, la inmunosupresión y la heterogeneidad de las poblaciones de células que se obtienen durante la diferenciación celular, pudiendo potencialmente filtrarse de la zona de trasplante y promover el desarrollo de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protze SI, Liu J, Nussinovitch U, et al. Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker. *Nat Biotechnol* **2017**; 35 (1): 56-68. doi: 10.1038/nbt.3745. <https://www.nature.com/articles/nbt.3745.pdf>
2. Cingolani E, Goldhaber JL, Marbán E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol*. **2018**; 15 (3): 139-150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6261336/>